

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

RECHERCHES SUR LES ENEHYDRAZINES :
SYNTHESE DE PYRROLES, INDOLES ET PYRAZOLINES

par

Jean - Pierre CHAPELLE

Licencié ès Sciences
Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le 5 Juin 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM.	R. JACQUIER,	Président
	J. ELGUERO,	Assesseurs
	P. TEISSEIRE,	



P L A N

- Chapitre I : Action de la méthylhydrazine sur les cétones.
- Chapitre II : Action de la diméthyl-1,2 hydrazine sur les composés carbonylés.
- Chapitre III : Action de la triméthylhydrazine sur les cétones.
- Chapitre IV : Action de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine et de l'hydrazo-benzène sur les cétones.
- Chapitre V : Réactivité des hydrazines vis-à-vis des ynamines.

*
* *

N° 45. — Recherches dans la série des azoles.

XLVIII. — Action de l'hydrazobenzène et de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine sur les composés carbonylés : formation d'indoles et de pyrazolines-3,

par Jean-Pierre CHAPELLE, José ELGUERO, Robert JACQUIER et Georges TARRAGO.

(Laboratoire de synthèse et d'étude physico-chimique d'hétérocycles azotés, ERA n° 169, Faculté des Sciences, Place Eugène-Bataillon, Montpellier.)

(Manuscrit reçu le 5.5.69.)

La condensation de l'hydrazobenzène avec des cétones conduit aux indoles, par une réaction analogue à celle de Fischer, mais qui se fait dans des conditions plus douces. Par contre, ce comportement ne représente qu'un des aspects de la réaction de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine avec les composés carbonylés, puisque l'on obtient aussi des pyrazolines-3 et des hydrazinoalcoyl-ènehydrazines. Après avoir démontré les structures des différents produits isolés, plusieurs mécanismes sont proposés, qui ont pour intermédiaire commun une ènehydrazine.

Il est bien connu que l'action des arylhydrazines sur les composés carbonylés conduit aux arylhydrazones correspondantes (1); cependant très peu de travaux ont été publiés sur la réactivité des hydrazines disubstituées-1,2 vis-à-vis de composés carbonylés. Signalons à ce sujet les travaux de EBERSON et PERSSON (2) qui par condensation de la diéthyl-1,2 hydrazine sur l'acétaldéhyde caractérisent, sans l'isoler dans le milieu réactionnel, une pyrazoline-3, ceci uniquement par apparition d'un maximum d'absorption UV vers 230 nm, le produit principal de la réaction étant une oxadiazolidine.

Cependant ces auteurs n'apportent aucune preuve de la structure de ces deux composés; leurs résultats demandent à être confirmés. Par contre les travaux de BAJWA et BROWN (3, 4) sur les intermédiaires de la réaction de FISCHER permettent de constater que la condensation d'une méthyl-1 phényl-2 hydrazine substituée sur le noyau aromatique ne s'arrête pas au stade ènehydrazine et conduit à des produits de cyclisation résultant de la réaction d'indolisation de FISCHER.

Discussion.

Différentes études (5) sur la réactivité des hydrazines ont montré que dans le cas de la méthyl-1 phényl-2 hydra-

zine, l'azote le plus nucléophile est celui en α du méthyle. Dans la suite de cette publication, nous considérerons en conséquence que chaque fois qu'il y aura compétition entre les deux azotes, l'attaque nucléophile aura lieu par l'azote porteur du méthyle.

Dans l'addition-1,2 d'une hydrazine ou d'une amine sur un composé carbonylé (6), une étape intermédiaire importante est la formation de la carbinolamine. Si des composés de ce type ont pu être isolés par action d'une amine sur une cétone (7), aucun exemple analogue n'avait été jusqu'à présent cité dans la littérature lors de la condensation d'une hydrazine polysubstituée avec un composé carbonylé. Il est donc très intéressant de noter qu'une telle carbinolamine **1a**, $R_1 = CH_3$, a pu être isolée lorsque nous avons fait réagir le méthyl-1 phényl-2 hydrazine sur la cyclohexanone en solution benzénique à froid. La carbinolamine **1** peut se déshydrater en milieu acide et conduire au sel d'hydrazonium **2'**, forme C- protonée de l'ènehydrazine **2** (8, 9). Aucune ènehydrazine n'a été isolée (*), exception faite du résultat de NEBER, KNOLLER, HERBST et TRISSLER (12), qui indiquent en obtenir une dans l'action de la diméthyl-1,2 (diméthyl-2',5' phényl)-2 hydrazine sur la dibenzylcétone; leur structure étant établie sans aucune donnée spectrale, demande à être vérifiée.

Le sel d'hydrazonium **2'** peut ensuite suivre différents

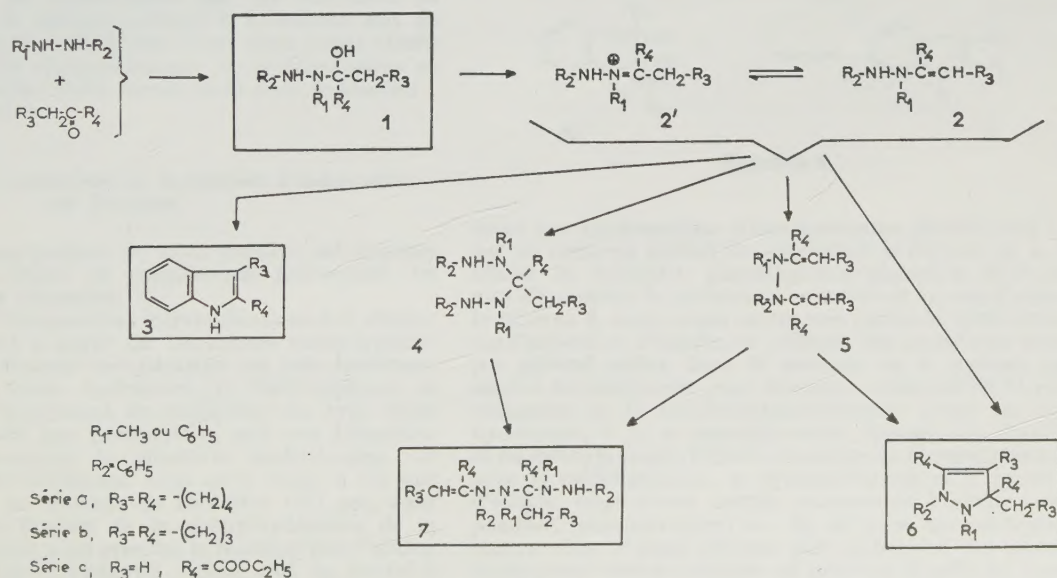


Fig. 1.

(*) Par contre il est facile de préparer des pyrazolines-3 (10, 11) qui sont des ènehydrazines cycliques.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0019

TABLEAU I

Produits obtenus dans la réaction de l'hydrazobenzène
et de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine avec les composés carbonylés.

Hydrazine	Composé carbonylé	Produit de réaction		
		Indole 3	Pyrazoline-3 6	Hydrazinoalcoyl- ènehydrazine 7
Hydrazobenzène.....	Cyclohexanone	3a	—	—
	Cyclopentanone	3b	—	—
	Pyruvate d'éthyle	3c	—	—
Méthyl-1 phényl-2 hydrazine.....	Cyclohexanone	3a	6a	—
	Cyclopentanone	3b	—	7b
	Pyruvate d'éthyle	—	6c	7c

processus réactionnels représentés dans la figure 1. (Nous avons encadré les produits effectivement isolés.)

A. Réarrangement intramoléculaire: réaction d'indolisation de FISCHER conduisant à l'indole **3**.

B. Attaque nucléophile par une deuxième molécule d'hydrazine, conduisant à une gem-dihydrazine **4**, qui à son tour peut réagir avec une deuxième molécule de composé carbonylé pour donner le dérivé **7**.

C. Condensation de l'ènehydrazine **2** avec une deuxième molécule de composé carbonylé pour former la di-ènehydrazine **5**; à partir de celle-ci, deux processus distincts conduisent respectivement au dérivé **7** et à la pyrazoline-3 **6**.

D. Enfin, la pyrazoline-3 peut se former directement à partir du sel d'hydrazonium **2'** par condensation avec un composé carbonylé, selon le mécanisme de la réaction de HINMAN (10, 13).

Dans la suite de notre exposé nous aborderons, successivement, les résultats obtenus, la discussion des mécanismes et enfin dans la dernière partie nous examinerons les preuves des structures proposées.

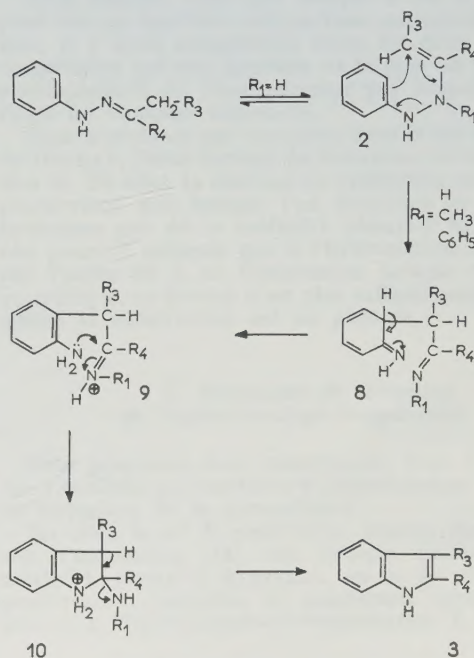
Les réactions de condensation ont été effectuées en partant soit de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine, soit de l'hydrazobenzène et pour chacun d'eux nous avons étudié la réaction avec la cyclopentanone, la cyclohexanone et le pyruvate d'éthyle. Nous avons réuni dans le tableau I les résultats obtenus.

1. — Étude du mécanisme de la réaction d'indolisation de FISCHER.

Une analyse très poussée de cette réaction est apparue récemment (14). Nous en rappellerons brièvement les différentes étapes (équation 1).

La réaction de transposition intramoléculaire 1-6, s'effectue nécessairement à partir du tautomère ènehydrazine; or l'équilibre hydrazone-ènehydrazine est très fortement déplacé vers la forme hydrazone (1). Ceci explique en partie le rôle prépondérant du catalyseur du type acide de Lewis qui, soit par protonation, soit par formation de complexe favorisera la structure ènehydrazine. Ce rôle important du catalyseur dans cette étape a été mis en évidence par les travaux de BUU-HOI (15) qui, dans la cyclisation de Fischer de la phénylhydrazone de la méthyl-benzylcétone, a pu orienter la réaction vers l'obtention soit de méthyl-2 phényl-3 indole, soit de benzyl-2 indole en changeant uniquement le catalyseur.

Cette constatation a été exploitée par BROWN (3, 4, 16) et par nous-mêmes en accédant à l'ènehydrazine directe-



Équation 1.

ment par condensation d'une hydrazine disubstituée-1, 2 sur un composé carbonylé. Cependant si BROWN (3, 4, 16) utilise la méthyl-1 (diméthyl-2',6' phényl)-2 hydrazine afin d'empêcher la cyclisation en indole et en vue d'obtenir la diimine **8**, nous avons centré une partie de notre travail sur l'obtention d'indoles en utilisant des conditions douces (en général reflux dans le benzène ou le xylène) sans emploi de catalyseur; pour cela nous avons utilisé l'hydrazobenzène et la méthylphénylhydrazine (pour ces deux hydrazines, il y a respectivement élimination d'aniline et de méthylamine). Par condensation de l'hydrazobenzène avec la cyclohexanone, la cyclopentanone et le pyruvate d'éthyle, nous avons obtenu uniquement l'indole correspondant (respectivement **3a**, **3b**, **3c**) avec des rendements comparables à ceux obtenus par cyclisation des phénylhydrazones correspondantes en présence d'acide de Lewis.

D'autre part, si la condensation de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine conduit dans le cas de la cyclohexanone et de la cyclopentanone à plusieurs produits dont un indole,

cet hétérocycle est absent dans les produits de réaction avec le pyruvate d'éthyle (il en est de même avec la méthyléthylcétone, la méthylbenzylcétone et l'acétaldéhyde).

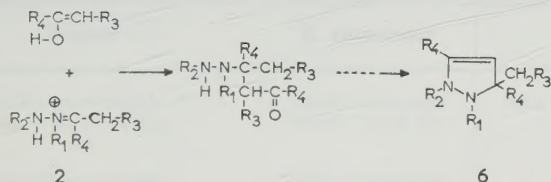
2. Mécanisme d'obtention des pyrazolines-3.

Plusieurs mécanismes peuvent à priori être envisagés pour l'obtention des pyrazolines-3 6.

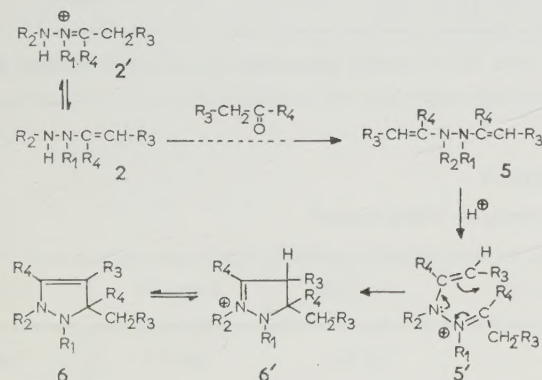
Nous avons pu éliminer l'hypothèse d'une condensation 1,2 ou 1,4 (5) sur le produit de dimérisation de la cétone utilisée; en effet, dans le cas particulier de la cyclohexanone, nous avons vérifié qu'une telle dimérisation, conduisant à la cyclohexylidène-cyclohexanone, ne se produit pas dans les conditions de la réaction. De plus, nous avons également vérifié que la méthyl-1 phényl-2 hydrazine ne se condense pas avec la cyclohexylidène-cyclohexanone.

Deux autres mécanismes peuvent rendre compte de la cyclisation en pyrazoline-3. En effet, l'hydrazonium 2' obtenu lors de la condensation de l'hydrazine sur la cétone peut: soit subir, comme l'indique HINMAN (10), une attaque nucléophile par une deuxième molécule de cétone sous sa forme énolisée (équation 2), conduisant ainsi à une base MANNICH qui en se cyclisant donne la pyrazoline-3; soit, après déprotonation, agir lui-même comme agent nucléophile sur une deuxième molécule de cétone, donnant ainsi un composé intermédiaire 5, qui, par un mécanisme analogue à celui proposé pour la cyclisation en milieu acide des azines en pyrazoline-2 (17), conduit à la pyrazoline-3 (équation 3).

Equation 2 Mécanisme de la réaction de HINMAN (10)



Equation 3



Le mécanisme indiqué faisant intervenir une attaque sur le carbone électrophile de l'hydrazonium, nous pouvions envisager, à priori que la réaction conduirait à deux pyrazolines suivant que la protonation se ferait sur l'azote porteur du méthyle ou sur celui porteur du phényle.

Cependant expérimentalement nous n'avons obtenu qu'un seul produit correspondant à une attaque intramoléculaire sur le carbone en α de l'azote porteur du méthyle. Ce résultat nous conduit à supposer que la protonation du dérivé 5 ne s'effectue que sur le N-méthyle. Cette hypothèse est, par ailleurs, compatible avec le fait que l'azote porteur du phényle, de type anilique, est normalement moins basique que celui porteur du méthyle.

Il est assez difficile de trancher entre les deux mécanismes des équations 2 et 3, étant donné que le produit final est le même dans les deux cas, et que nous n'avons jusqu'à présent isolé aucun intermédiaire. Cependant il est à remarquer que tous les exemples de la littérature sur la réaction de HINMAN concernent l'action de la diméthyl-1,2 hydrazine sur un mélange de formol et de composé carbonylé. Dans ce cas il est raisonnable de penser que le formol, plus réactif que le composé carbonylé, se condense pour donner un sel d'hydrazonium 2' ($CH_3-NH-N^+(CH_3)=CH_2$), qui ne peut pas être en équilibre avec une forme ènehydrazine. Le deuxième mécanisme proposé (formation de 5) est alors peu probable du fait que l'azote en α de l'immonium est beaucoup moins réactif.

Nous pensons donc que lorsque le sel d'hydrazonium peut être en équilibre avec sa base conjuguée, l'ènehydrazine, il y aura compétition entre les deux mécanismes, compétition qui sera fonction de la plus ou moins grande nucléophilicité de l'ènehydrazine par rapport à celle de l'énol du composé carbonylé.

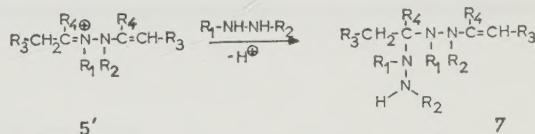
Nous n'excluons pas toutefois, dans le cas de la réaction de HINMAN, l'intervention du deuxième mécanisme (équation 3). En effet, la réaction de cyclisation en pyrazoline-3 n'intervient pas lorsque l'on remplace la diméthyl-1,2 hydrazine par de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine (13); ceci pourrait indiquer que si l'hydrazonium 2' peut réagir par l'azote en α de l'immonium lorsque celui-ci porte un méthyle, ce dernier n'est plus suffisamment nucléophile quand sa substitution est un phényle.

3. Mécanisme de formation de l'hydrazinoalcoyl-ènehydrazine 7.

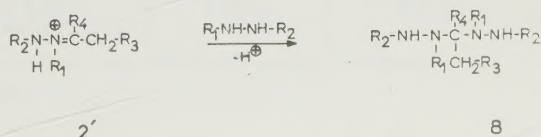
Nous proposons deux mécanismes, dont l'un fait intervenir le même intermédiaire 5' introduit dans le mécanisme de formation de la pyrazoline-3.

En effet, le sel 5' peut subir, comme dans le cas des sels d'immonium (18), une attaque nucléophile par la méthyl-1 phényl-2 hydrazine en α de l'azote chargé positivement (équation 4) conduisant après perte d'un proton à l'hydrazinoalcoyl-ènehydrazine 7.

Equation 4



Equation 5



Le second mécanisme (équation 5) fait intervenir dans une première étape une attaque du sel d'hydrazonium 2' par l'hydrazine, puis dans une deuxième étape, la gem-dihydrazine 8 réagit avec une deuxième molécule de cétone pour conduire au même dérivé 7.

Étude de la structure des différents produits.

Les analyses centésimales en accord avec les structures proposées pour les différents produits sont données dans la partie expérimentale.

1. Carbinolamine 1a ($R_1 = CH_3$).

Le spectre RMN en solution deutériochloroformique est composé des signaux suivants:

Pour les méthylènes: 2 massifs complexes d'intensité relative 6:4 centrés à 8,2 τ et 8,4 τ ;

Pour le N-méthyle: signal fin à 7,36 τ ;

Pour le N-phényle: multiplet complexe centré à 3,0 τ ;

Pour le N-H ou le O-H: signal élargi à 4,52 τ .

Par addition d'eau lourde, le spectre évolue rapidement avec disparition de la carbinolamine et apparition des signaux correspondants à la méthyl-1 phényl-2 hydrazine et à la cyclohexanone. Toutefois, la disparition du signal à 4,52 τ est dû, d'une part à l'hydrolyse, d'autre part

à un échange rapide proton-deutérium; en effet, ce signal est absent même lorsqu'il reste 50 % de carbinolamine.

Le spectre infrarouge d'une solution chloroformique fraîchement préparée de carbinolamine ne présente, dans la région 1 650-1 750 cm^{-1} qu'une bande de faible intensité à 1 705 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence du carbonyle de la cyclohexanone provenant d'une trace de produit hydrolysé. Cette absorption augmente rapidement d'intensité et devient très importante après 30 mn.

2. Indoles 3a, 3b, 3c.

Les trois indoles obtenus au cours de notre étude sont déjà décrits dans la littérature. Dans le tableau II nous indiquons leurs spectres RMN en solution deutériochloroformique.

3. Pyrazolines-3 6a, 6c.

Les spectres RMN, en solution dans le tétrachlorure de carbone, sont donnés dans le tableau III.

L'examen du spectre RMN du perchlorate de la pyrazoline-3 6a en solution dans le diméthylsulfoxyde nous a donné un élément important dans la détermination de cette structure. En effet, il a été montré (5) que les phényl-1 méthyl-2 et méthyl-1 phényl-2 pyrazolinium-2 se différencient très nettement en RMN, en particulier par l'emplacement et la forme du signal correspondant soit au phényle soit au méthyle.

TABLEAU II

Spectres RMN des indoles 3a, 3b et 3c dans le $CDCl_3$.

Produit	H aromatique	R_3	R_4	NH
Tétrahydrocarbazole (*) $R_3 = R_4 = (CH_2)_4$ 3a	massif complexe entre 2,5 et 3 τ	deux massifs complexes d'égale intensité centrés à 7,4 et 8,2 τ		masqué par le phényle
Dihydropentindole $R_3 = R_4 = (CH_2)_3$ 3b	massif complexe entre 2,5 et 3 τ	massif complexe centré à 7,2 τ		masqué par le phényle
Carbéthoxy-2 indole $R_3 = H$ $R_4 = COOEt$ 3c	2,6 (m)	masqué par le phényle	CH_3 : 8,61 (t) CH_2 : 5,58 (q) $J = 7$ Hz	0,40 τ

(*) Spectre identique à celui obtenu par COHEN, DALY, KNY et WITKOP (19).

TABLEAU III

Spectres RMN des pyrazolines-3 6a, 6c dans le CCl_4 .

Produit	Phényl-2	Méthyl-1	$R_4 - 3$	$R_4 - 5$	$R_3 - 4$	$(CH_2 - R_3) - 5$
6a	3,0 (m)	7,56 (s)		massif très complexe centré à 6,5		
6c	2,9 (m)	7,45 (s)	CH_3 (t) 8,90 τ ou 8,83 τ CH_2 (q) 5,87 τ ou 5,92 τ		4,03 (s)	8,60 (s)

6a: méthyl-1 phényl-2 tétraméthylène-3,4 pentaméthylène-5,5 pyrazoline-3.

6c: diméthyl-1,5 phényl-2 dicarbéthoxy-3,5 pyrazoline-3.

Nous avons indiqué dans le tableau IV les résultats déjà décrits (5) ainsi que l'emplacement des signaux du méthyle et du phényle du perchlorate de la pyrazoline-3 **6a** (les protons méthyléniques se présentent sous forme d'un massif complexe centré à 8,3 τ).

TABLEAU IV

Spectres RMN des perchlorates de pyrazoliniums en solution dans le DMSO- d_6 .

Produit	Phényle	Méthyle
Méthyl-1 phényl-2 pyrazoliniums-2 (5)	signal fin compris entre 2,3 et 2,2 τ	signal fin compris entre 7,4 et 7,3 τ
Perchlorate de la pyrazoline-3 6a	signal fin à 2,2 τ	signal fin à 7,38 τ
Phényl-1 méthyl-2 pyrazoliniums-2 (5)	signal fin compris entre 2,6 et 2,5 τ	signal très élargi compris entre 6,6 et 6,5 τ

TABLEAU V

*Spectres RMN des hydrazinoalcoyl-ènehydrazines **7b** et **7c** dans le CCl_4 .*

Produit	$R_2 = C_6H_5$	$R_1 = CH_3$	$\begin{array}{c} \\ -C- \\ \end{array} R_4$	$\begin{array}{c} \\ =C- \\ \end{array} R_4$	$-CH_2-R_3$	$\begin{array}{c} \\ =C- \\ \end{array} R_3$	$\begin{array}{c} \\ =C-H \\ \end{array}$	NH
7b	Complexe centré à 3,0 τ	7,45 (s) 7,38 (s)	Signal très complexe centré à 8,4 τ				6,8 τ (m)	5,71 τ
7c	complexe centré à 3,0 τ	7,17 (s) 7,12 (s)	$\begin{array}{c} (*) \\ CH_3 (t) \\ 9,15 \tau \text{ ou } 8,88 \tau \end{array}$ $\begin{array}{c} CH_2 (q) \\ 6,06 \tau \text{ ou } 6,11 \tau \end{array}$	$\begin{array}{c} (*) \\ CH_3 (t) \\ 9,15 \tau \text{ ou } 8,88 \tau \end{array}$ $\begin{array}{c} CH_2 \\ 6,06 \tau \text{ ou } 6,11 \tau \end{array}$	8,53 (s)	$\begin{array}{c} (**) \\ 7,25 \tau \\ \text{ou } 6,57 \tau (s) \end{array}$	$\begin{array}{c} (**) \\ 6,57 \tau \\ \text{ou } 7,25 \tau (s) \end{array}$	4,25 τ

L'apparence identique du sel de la pyrazoline **6a** avec les méthyl-1 phényl-2 pyrazolinium-2 décrits par certains d'entre nous (5) confirme bien sa structure. La pyrazoline **6c** n'ayant pas conduit à un perchlorate isolable, nous n'avons pas pu procéder comme dans le cas précédent. Cependant, la solution deutérochloroformique de cette pyrazoline, dans laquelle nous avons ajouté quelques gouttes de CF_3COOH indique la présence d'une forme C-protonée caractérisée pour le N-méthyle par un signal à 7,16 τ . Ce résultat est en accord avec une structure méthyl-1 phényl-2 pyrazoline-3 (5).

4. Hydrazinoalcoyl-ènehydrazine **7b**, **7c**.

Le spectre de masse du composé **7b**, lorsque l'injection est effectuée directement dans la chambre d'ionisation, donne un pic moléculaire à $m/e = 376$; de plus nous relevons dans ce spectre un pic très intense situé à $m/e = 254$ correspondant au composé **7b** ayant perdu une molécule de méthyl-1 phényl-2 hydrazine; d'ailleurs ce dernier produit se retrouve également à $m/e = 122$. Il est à noter que lors d'une injection normale, le dérivé **7b** par perte d'une molécule de méthyl-1 phényl-2 hydrazine avant ionisation, ne conduit qu'au pic $m/e = 254$, le pic moléculaire n'étant plus visible.

Les spectres RMN, en solution dans le tétrachlorure de carbone, indiqués dans le tableau V, sont également en accord avec la structure proposée.

Les résultats du tableau V appellent quelques commentaires :

(*) Le signal de **7c** à 6,11 τ , est en réalité plus complexe que le simple quadruplet normalement attendu; formé, en première analyse, de deux quadruplets d'égales intensités, il pourrait être attribué au méthylène du groupement éthoxy porté par le carbone asymétrique.

(**) Dans le composé **7c** le méthylène apparaît sous forme de deux pics fins d'égale intensité. Il est intéressant de noter que la constante de couplage geminée proton-proton est nulle. Ce cas n'est pas exceptionnel puisque BISCHOP et RICHARDS (20) trouvent également une constante J_{gem} nulle pour le N-vinylphthalimide. Toutefois, pour confirmer de résultat, nous avons préparé la N-méthylanilino-énamine du pyruvate d'éthyle. Dans ce produit nous avons trouvé les signaux correspondant aux deux protons méthyléniques sous forme de deux pics fins non dédoublés à 5,10 et 4,58 τ . Donc, pour ce produit également, la constante de couplage J_{gem} est nulle. Les autres signaux de cette énamine sont, pour le groupe éthoxy : un triplet à 9,06 τ dû au méthyle, un quadruplet à 6,05 τ dû au méthylène; pour le N-méthyle : signal fin à 6,91 τ et pour le phényle : multiplet centré à 3,0 τ .

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60 du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier, les déplacements chimiques sont donnés en τ pour des solutions de concentration proche de 10 %.

Le spectre de masse a été enregistré sur un appareil MS 9 du Laboratoire de Spectrographie de Masse de la Faculté des Sciences de Marseille.

Les mesures de temps de rétention ont été effectuées sur des plaques de silice de 0,25 mm d'épaisseur, l'éluant est celui utilisé pour la chromatographie sur colonne (tableaux VI et VII).

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaires. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Micro-analyse du CNRS.

Condensation d'hydrazines disubstituées 1,2 sur les composés carbonyles.

Ces condensations ont été effectuées en portant au reflux dans des solvants aromatiques des mélanges des deux réactifs en présence d'une trace d'acide paratoluènesulfonique, dans un ballon muni d'une trappe de Dean-Stark. Après concentration, le résidu est en général chromatographié sur colonne de silice.

Dans les tableaux VI et VII, nous indiquons les conditions de la réaction ainsi que les produits obtenus.

TABLEAU VI. — Condensation de l'hydrazobenzène avec des composés carbonylés.

Composé carbonylé	mole cétone mole hydrazine		Temps de reflux h	Chromatographie		Produit obtenu	Rdt %	F° (éth. pétr.)	F° Litt.
				éluant	Rf				
Cyclohexanone ..	1	benzène	5	Éther de pétrole- éther : 90/10	0,71	Tétra- hydro-1,2,3,4 carbazole	80	115-116	116-117 (21)
Cyclopentanone .	2	toluène	15	—	0,72	Dihydro- pentindole	40	109	108 (22)
		xylène	20	—	0,72	—	40	109	—
Pyruvate d'éthyle.	1	benzène	3	benzène	0,72	Carbét oxy-2 indole	3	121-122	118-124 (23)
	2	benzène	19	benzène	0,72	—	16	—	—
	2	xylène	10	—	—	—	40	—	—
	2	xylène	16	—	—	—	40	—	—
	2	xylène + courant d'azote	10	—	—	—	40	—	—

TABLEAU VII. — Condensation de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine avec des composés carbonylés.

Composé carbonylé	Mole cétone Mole hydrazine		Temps de reflux	Chromatographie		Produit obtenu	Rdt %	% de cétone récupérée	F°	Analyse %
				éluant	Rf					
Cyclohexanone	1	benzène	4 h	éther de pétrole	0,71	indole 3a	50	10	115-116	116-117° (21)
				éther : 80/20	0,84	pyrazoline 6a	20		liq.	$C_{19}H_{26}N_2$ Calc. % : Tr. : C H N 80,80 9,28 9,92 80,65 9,71 9,69
Cyclopentanone	1	benzène	4 h	(a)		dérivé 7b	25	40	133-134 (éth. pétr.)	$(C_{12}H_{16}N_2)_2$ Calc. % : Tr. : C H N 76,55 8,57 14,88 76,36 8,38 14,89
				éther de pétrole éther : 80/20	0,75	indole 3b	10		109	108° (22)
	1	acide acétique (c)	4 h	éther de pétrole éther : 80/20	0,75	indole 3b	5		109	108° (22)
	1		Bain marie 5 h	éther de pétrole éther : 80/20	0,75	indole 3b	10		109	108° (22)
	1									
Pyruvate d'éthyle	1	benzène	2 h 30		(b)	dérivé 7c	10	20	89-90 (hex.)	$(C_{12}H_{16}N_2O_2)_2$ Calc. % : Tr. : C H N 65,48 7,32 12,72 65,48 7,50 12,83
				Éther de pétrole Éther : 70/30	0,56	pyrazoline 6c	30		liq.	$C_{17}H_{22}N_2O_4$ Calc. % : Tr. : C H N 64,13 6,97 8,80 64,47 6,73 9,04

Pour les réactions de condensation de l'hydrazobenzène dans des solvants tels que le toluène ou le xylène nécessitant des temps de reflux assez prolongés, le rendement en indole est diminué du fait de la transformation de l'hydrazobenzène en azobenzène. Il est en effet connu que l'hydrazobenzène s'oxyde facilement par un chauffage prolongé (24).

(a) Après concentration de la solution benzénique et avant chromatographie, nous avons précipité le dérivé **7b** par addition d'éther de pétrole. En effet, ce produit se décompose aussi bien en chromatographie sur colonne que sur plaque.

Après précipitation complète du dérivé **7b** nous avons chromatographié sur colonne le filtrat, comme indiqué dans le tableau VII.

(b) Le produit **7c** se décompose également en chromatographie; cependant malgré plusieurs essais nous n'avons pas pu, comme précédemment, l'isoler par addition d'éther de pétrole. Nous avons donc dû chromatographier sur colonne de silice le résidu obtenu après concentration de la solution benzénique. En tête de colonne, nous avons isolé une huile jaune très visqueuse. En laissant cette huile plusieurs jours à la chambre froide, il se forme un précipité que l'on filtre après addition d'hexane.

(c) La condensation de la méthyl-1 phényl-2 hydrazine avec la cyclopentanone en utilisant l'acide acétique comme solvant, méthode employée pour la cyclisation de phénylhydrazones (25), n'a donné que le dihydropentindole avec un mauvais rendement. Ceci s'explique par l'instabilité du dihydropentindole en milieu acide (26) ainsi que celle, soit de l'hydrazinoalcoyl-ènehydrazine **7b**, soit de la pyrazoline **6b** qui aurait pu transitoirement se former.

Carbinolamine **1a** ($R_1 = CH_3$).

Préparée selon la méthode décrite par ROBINSON et BROWN (16). Après concentration, on obtient une huile; celle-ci après 48 h à 0 °C, donne un précipité que l'on filtre après addition de pentane.

Rdt = 55 %, F = 99-100° (pentane).

Analyse $C_{13}H_{20}N_2O$:

Calc. % :	C 70,87	H 9,15	N 12,72
Tr. :	71,02	8,65	13,06.

N-Méthylanilino-énamine du pyruvate d'éthyle.

On porte à reflux pendant 24 h une solution benzénique de N-méthylaniline et de pyruvate d'éthyle en quantité équimoléculaire, l'eau formée au cours de la réaction étant éliminée par une trappe de Dean-Stark. Après concentration, on distille l'huile résiduelle.

Eb₂₀ = 142°, Rdt = 60 %.

Analyse $C_{12}H_{15}NO_2$:

Calc. % :	C 70,22	H 7,37	N 6,82
Tr. :	69,94	7,28	7,04.

Cyclohexylidène-cyclohexanone.

Préparée selon la méthode de GAULT, DALTOFF et ECKTRIPON (27).

Rdt = 80 %, Eb₂₀ = 155°, Litt. Eb₂₀ = 155° (27).

Ce composé ne réagit pas avec la méthyl-1 phényl-2 hydrazine; après réaction (5) nous retrouvons les produits de départ.

Réactions de condensation n'ayant pas conduit à des dérivés caractérisables.

Après 4 h de reflux dans le benzène de la méthyléthylcétone et de la méthylbenzylcétone en présence de méthyl-1 phényl-2 hydrazine, nous avons observé une séparation d'eau, mais aucun produit n'a pu être isolé.

Même résultat avec l'acétaldéhyde après 7 h au bain-marie à 60 °C dans le benzène.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. BUCKINGHAM, *Quart. Rev.*, 1969, **23**, 37.
- (2) L. EBERSON et K. PERSSON, *Acta chem. scand.*, 1964, **18**, 721.
- (3) G. S. BAJWA et R. K. BROWN, *Canad. J. Chem.*, 1968, **46**, 1927.
- (4) G. S. BAJWA et R. K. BROWN, *Canad. J. Chem.*, 1968, **46**, 3105.
- (5) J. L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3292.
- (6) W. P. JENCKS, *Progress in Physical Organic Chemistry*, Interscience, New York, 1964, vol. **2**, p. 63.
- (7) F. C. PENNINGTON et W. D. KEHRET, *J. org. Chem.*, 1967, **32**, 2034.
- (8) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, *Tetrahedron Letters*, 1965, p. 4719.
- (9) J. L. AUBAGNAC, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 3709.
- (10) R. L. HINMAN, R. D. ELLEFSON et R. D. CAMPBELL, *J. amer. chem. Soc.* 1960, **82**, 3988.
- (11) J. L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3306.
- (12) P. W. NEBER, G. KNOLLER, K. HERBST et A. TRISSLER, *Ann. Chem.*, 1929, **471**, 113.
- (13) J. L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3300.
- (14) B. ROBINSON, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 373; 1969, **69**, 227.
- (15) N. P. BUU-HOI, P. JACQUIGNON et M^{me} O. PERIN-ROUSSEL, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2849.
- (16) F. P. ROBINSON et R. K. BROWN, *Canad. J. chem.*, 1964, **42**, 1940.
- (17) J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 713.
- (18) J. SZMUSZKOWICZ, *Advances in Organic Chemistry*, Interscience, New York, 1963, vol. **4**, p. 1.
- (19) L. A. COHEN, J. W. DALY, H. KNY et B. WITKOP, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 2184.
- (20) E. O. BISCHOP et R. E. RICHARDS, *Mol. phys.*, 1960, **3**, 114.
- (21) H. R. SNYDER et C. N. SMITH, *J. amer. chem. Soc.*, 1943, **65**, 2452.
- (22) C. U. ROGERS et B. B. CORSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1947, **69**, 2910.
- (23) J. ELKS, D. F. ELLIOT et B. A. HEMS, *J. chem. Soc.*, 1944, p. 629.
- (24) V. O. LUKASHEVICH, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 1317.
- (25) P. L. JULIAN, E. W. MEYER et H. C. PRINTY, in *Heterocyclic Compounds*, R. C. ELDERFIELD, John Wiley and Sons, 1952, vol. **3**, p. 8.
- (26) A. H. KELLY, D. H. McLEOD et J. PARRICK, *Canad. J. Chem.*, 1965, **43**, 296.
- (27) H. GAULT, L. DALTOFF et J. ECKTRIPON, *Bull. Soc. chim.* 1945, p. 952.

